

Д.А. Рождественский

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Витебский государственный
медицинский университет

В лекции представлены современные данные по механизму действия, фармакологическим эффектам, показаниям для применения и нежелательным эффектам препаратов тиреоидных гормонов и антитиреоидных средств.

Щитовидная железа – небольшой железистый орган (размер которого не превышает 2 ногтевых фаланг большого пальца руки человека), располагается на поверхности щитовидного хряща гортани. Основу щитовидной железы составляют фолликулы. Фолликул представляет собой группу эндокринных клеток, основная функция которых заключается в секреции тиреоидных гормонов – тироксина (T_4) и

трийодтиронина (T_3). Внутри фолликулов располагается коллоид – основной субстрат для синтеза и депонирования тиреоидных гормонов. За пределами фолликулов лежат С-клетки, основная роль которых заключается в секреции тиреокальцитонина – гормона, регулирующего кальцево-фосфорный обмен.

В настоящей лекции мы остановимся только на фармакологической регуляции функции фолликулов щитовидной железы. Фармакология тиреокальцитонина будет рассмотрена в лекции, посвященной обмену кальция и фосфатов.

Физиологическая функция щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы T_3 и T_4 представляют собой производное йодированной аминокислоты тирозина, в котором йод составляет ≈ 59 и 65% молекулярной массы гормона соответственно. Синтез гормонов и их выделение в организме протекает в несколько этапов (см. схему 1):

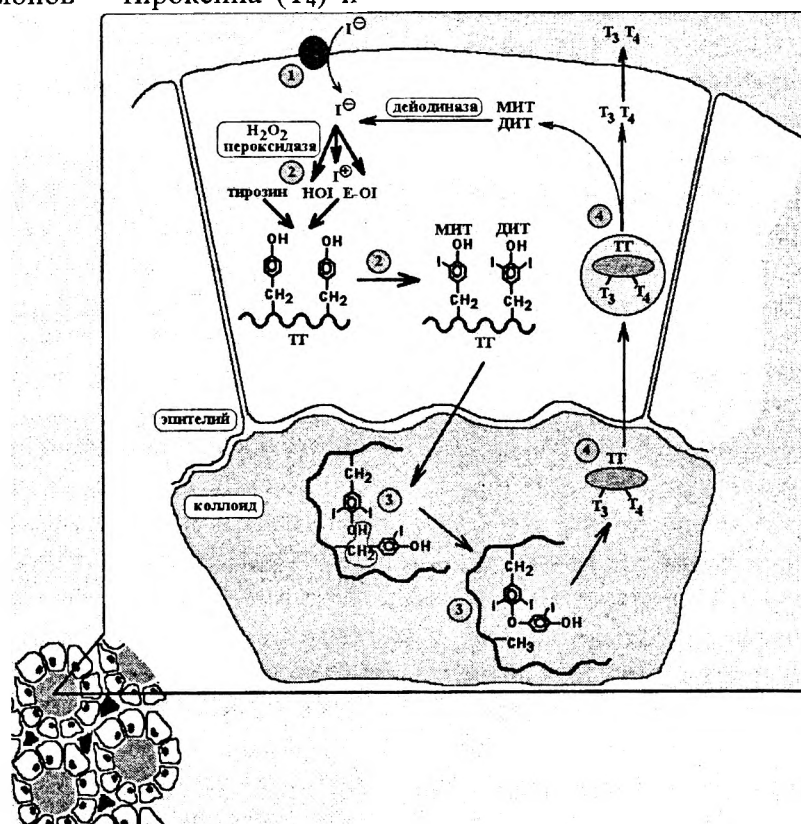


Схема 1. Синтез и секреция тиреоидных гормонов. HOI – гипойодная кислота, $E-OI$ – фермент-связанный гипойодат, $ТГ$ – тиреоглобулин, $МИТ$ – монойодтирозин, $ДИТ$ – диiodтирозин, T_3 – трийодтиронин, T_4 – тироксин. Цифрами на схеме показаны основные этапы синтеза гормонов: 1 – захват йода в эпителий фолликулов, 2 – органификация йода и синтез йодтирозинов, 3 – конденсация остатков йодтирозинов в молекулах тиреоглобулина, 4 – выделение гормонов из коллоида фолликулов, их протеолитическое освобождение из тиреоглобулина и секреция в кровь.

1. *Захват йода.* Общее количество йода в организме человека $\approx 30-50$ мг из которых $1/5$ находится в тканях щитовидной железы. Йод поступает в организм с пищей и водой в виде иодидов (I^-), поглощение которых происходит, в основном, в тонком кишечнике. В крови концентрация иодидов находится на уровне $0,2-0,4$ мкг/дл, тогда как его концентрация в ткани щитовидной железы составляет 600 мкг/г массы, т.е. более чем в 100 раз превышает плазменную концентрацию иодидов. Тем не менее анионы йода быстро захватываются клетками щитовидной железы при помощи специального иодидного насоса, работа которого тесно сопряжена с функционированием Na^+/K^+ -АТФазы. Работа данного насоса стимулируется тиреотропным гормоном гипофиза. Подобный иодидный насос обнаружен также в коже, слюнных железах, слизистой желудка и кишечника, молочных железах и плаценте, но в этих органах он не способен стимулироваться ТТГ.
2. *Органификация йода.* Данный процесс протекает в цитоплазме эндокринных клеток щитовидной железы, из которых образована стенка фолликула. Процесс органификации йода складывается из 2 независимых реакций. В рибосомах клетки происходит синтез тиреоглобулина – гликопротеина с молекулярной массой ≈ 660 кДа, содержащего около 10% полисахарида и 115 остатков тирозина. В цитоплазме клетки всосавшийся иодид подвергается восстановлению ферментом йодпероксидазой. До настоящего времени окончательные продукты этой реакции не установлены. Полагают, что ими являются ион йодид (I^-), гипойодная кислота (HOI) и фермент-связанный гипойодат ($E-OI$). После образования этих активных форм йода йодпероксидаза включает их в молекулы тирозиновых остатков тиреоглобулина. При этом образуются монойодтирозины (МИТ) и дийодтирозины (ДИТ) – остатки тирозина, йодированные в 3- или 3',5- положениях соответственно, а тиреоглобулин выделяет-

ся клеткой внутрь фолликула в коллоид.

3. *Конденсация.* После образования МИТ и ДИТ конформация молекулы тиреоглобулина меняется таким образом, чтобы произошло сближение гидроксильного кольца одного остатка с метиленовым мостиком фенила другого йодтирозина. Это приводит к спонтанной конденсации молекул. Если в конденсацию вступают моно- и дийодтирозины образуется трийодтиронин ($МИТ+ДИТ=T_3$), а если конденсируются 2 молекулы дийодтирозина - образуется тироксин ($ДИТ+ДИТ=T_4$). В процессе конденсации образуется обычно в 5 раз больше T_4 , чем T_3 и отношение T_4/T_3 внутри тиреоглобулина составляет примерно $5:1$.
4. *Выделение гормонов.* Йодированный и конденсированный тиреоглобулин сохраняется в коллоиде щитовидной железы. По мере надобности капли коллоида путем эндоцитоза (резорбции) захватываются клетками фолликула и в их цитоплазме сливаются с лизосомами. Ферменты лизосом выполняют протеолиз молекулы тиреоглобулина и выделяют T_3 и T_4 из него. Свободные T_3 и T_4 секретируются в кровь. Помимо тиреоидных гормонов при протеолизе тиреоглобулина образуется небольшое количество свободных молекул МИТ и ДИТ. Эти молекулы подвергаются дейодированию и затем свободный йод вновь включается в процесс органификации, а остатки тирозина – в синтез тиреоглобулина.

Работа щитовидной железы находится под контролем гипоталамуса и гипофиза. Гипоталамические нейроны вырабатывают тиреолиберин, который связывается с рецепторами на поверхности аденогипофиза и через аденилатциклазу (цАМФ-зависимый путь) стимулирует синтез и секрецию ТТГ. Тиреостатина гипоталамус не вырабатывает. Его роль выполняют отчасти соматостатин (который синтезируется в гипоталамусе), допамин и кортикостероиды. ТТГ воздействует на специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток фолликулов щитовидной железы и через фосфолипазу С

(IP₃/DAG-зависимый путь) стимулирует рост фолликулов, резорбцию коллоида, выделение T₃ и T₄, усиливает васкуляризацию (рост сосудов) железы.

Секреция щитовидной железой T₃ и T₄ приводит к тому, что эти гормоны связываются с рецепторами гипофиза и гипоталамуса и по механизму отрицательной обратной связи тормозят синтез и секрецию тиреолиберина и ТТГ.

За сутки щитовидная железа здорового человека секретирует ≈70-90 мкг T₄ и ≈5-10 мкг T₃ (соотношение T₄/T₃=15:1). Однако, в дальнейшем в тканях организма T₄ подвергается «периферической конверсии». Основными ферментами, которые обеспечивают конверсию T₄ являются дейодазы. В настоящее время обнаружено 3 типа дейодаз:

- D1-тип – 5'-дейодаза печени, почек и щитовидной железы. Этот фермент обеспечивает удаление йода в 5' положении внешнего кольца T₄ и превращение его в T₃. Процесс протекает в плазме крови. Данный фермент является регулируемым и имеет относительно низкое сродство к тироксину.
- D2-тип – 5'-дейодаза мозга, сердца и скелетных мышц. Она обеспечивает конверсию T₄ в T₃ внутри клетки. Этот фермент является нерегулируемым и его активность зависит лишь от наличия в клетке продукта реакции (при снижении уровня T₃ активность фермента резко возрастает). Имеет очень высокое сродство к T₄.

- D3-тип – 5-дейодаза, обеспечивает дейодирование внутреннего кольца T₄. При этом образуется неактивный обратный или реверсный T₃ (rT₃). Фермент локализуется в клетках плаценты, кожи и мозга и обеспечивает их защиту от избытка T₄ при гипертиреозе.

Т.о., метаболизм T₄ включает в себя превращение около 50% гормона в неактивный rT₃ (фермент D3), около 30% в T₃ (ферменты D1 и D2). Оставшиеся ≈20% T₄ подвергаются минорному метаболизму до неактивных компонентов путем конъюгации в печени.

Фармакологическая регуляция функции щитовидной железы. Проблема коррекции сниженной функции щитовидной железы в настоящее время решается 2 принципиальными путями:

1. Если гормонсекретирующие возможности железы сохранены, то дефицит T₃ и T₄ можно восполнить вводя в организм малые дозы иодидов. При этом они будут стимулировать продукцию собственных тиреоидных гормонов.
2. Если гормонсекретирующая функция щитовидной железы утрачена, вследствие ее аутоиммунного, радиационного, инфекционного, механического или иного повреждения, то прибегают к заместительной гормональной терапии искусственными гормонами щитовидной железы.

Таблица 1. Фармакологические подходы к коррекции патологически повышенной функции щитовидной железы.

Фармакологический подход	Лекарственные средства
Нарушение поглощения иодидов железой	Перхлораты, тиоцианаты
Нарушения органификации йода и конденсации йодтирозинов (синтеза T ₄ и T ₃)	Пропилтиоурацил, тиамазол
Нарушение резорбции коллоида и поступления тиреоглобулина в лизосомы щитовидной железы	Колхицин, ионы Li ⁺ , высокие дозы иодидов
Нарушение протеолиза тиреоглобулина и высвобождения T ₃ и T ₄	Высокие дозы иодидов
Нарушение периферической конверсии T ₄ в T ₃	Пропилтиоурацил, йопановая кислота, β-адреноблокаторы, глюкокортикостероиды, амиодарон
Увеличение синтеза белков крови, способных связать активный T ₄ и T ₃	Эстрогены, тамоксифен, метадон, героин
Уничтожение эндокринного эпителия щитовидной железы	Радиоактивный ¹³¹ I (β-излучение)

Значительно более сложна проблема фармакологической коррекции патологически повышенной функции щитовидной железы. Основные подходы к решению этой проблемы изложены в таблице 1.

Классификация лекарственных средств, влияющих на функции щитовидной железы

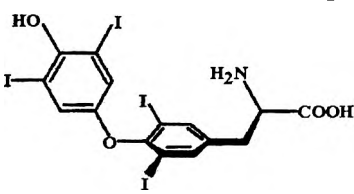
- I. Препараты тиреоидных гормонов:
 - 1. Монокомпонентные: *лиотиронин, левотироксин натрия*;
 - 2. Комбинированные: *тиреотом*
- II. Антитиреоидные средства:
 - 1. Тиоамиды: *пропилтиоурацил, тиамазол*;
 - 2. Анионные ингибиторы: *калия перхлорат*;
 - 3. Рентгенконтрастные средства: *йодановая кислота*;
 - 4. Радиоактивный йод (^{131}I)
- III. Препараты иодидов: *иодид калия, Люголя раствор*

Препараты тиреоидных гормонов

Левотироксин натрия (Levothyroxine sodium, L-Thyroxinum, Euthyrox 100)
Представляет собой полученный синтетическим путем тироксин.

Механизм действия. После введения в организм левотироксин проникает через мембрану клеток-мишеней и подвергается периферическому дейодированию. Под

влиянием D1 и D2-типов дейодаз из него образуется T_3 . Далее, часть T_3 связывается цитоплазматическим тироксинсвязывающим белком (ТСБ) и образует т.н. стабильный внутриклеточный пул (депо) T_3 . Другая часть T_3 взаимодействует с тиреоидными рецепторами (TR), которые располагаются на мембране клетки, в митохондриях и ядре.



шим белком (ТСБ) и образует т.н. стабильный внутриклеточный пул

(депо) T_3 . Другая часть T_3 взаимодействует с тиреоидными рецепторами (TR), которые располагаются на мембране клетки, в митохондриях и ядре.

Тиреоидные рецепторы относятся ко второму классу цитозольных рецепторов (гетеродимерным рецепторам). В покое они связаны с белком теплового шока hsp90, который удерживает их в «свернутом» (неактивном) состоянии. T_3 связывается с активным центром рецептора и выталкивает hsp90 белок. Затем, под влиянием конформационных изменений рецептор открывает свои функциональные группировки и переходит в активную форму. После этого, комплекс T_3 -TR присоединяет RXR-ретиноевый рецептор, связанный с 9-цис-ретиноевой кислотой, и образуется полноценный конгломерат из 2 рецепторов T_3 -TR/RXR-RA, который способен передавать сигнал на эффекторные системы клетки:

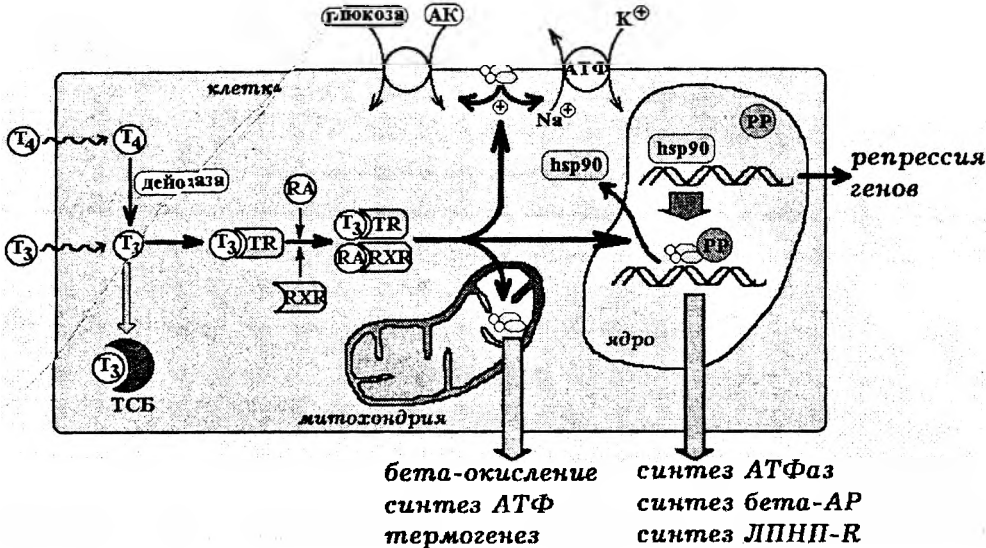


Схема 2. Механизм действия тиреоидных гормонов. ТСБ – тироксин связывающий белок, TR – тиреоидный рецептор, RA – 9-цис-ретиноевая кислота, RXR – рецептор ретиноевой кислоты, hsp90 – белок теплового шока, экранирующий ядерные рецепторы тиреоидных гормонов и обеспечивающий репрессию транскрипции генов, PP – проксимальный промотор, после активации тиреоидных рецепторов (левая часть схемы) белок теплового шока выталкивается из ядра, а проксимальный промотор вместе с комплексом T_3 -TR/RXR-RA активизирует синтез генов; АК – аминокислоты.

- **Мембранные рецепторы.** Активируют транспортеры глюкозы и аминокислот, которые обеспечивают транспорт этих веществ в клетку, активируют Na^+/K^+ -АТФазу клетки и обеспечивают тем самым поддержание мембранного потенциала, его восстановление после деполяризации.
- **Митохондриальные рецепторы.** Активируют синтез в митохондриях белков-ферментов дыхательной цепи, обеспечивают синтез и работу H^+ -АТФазы, которая необходима для синтеза АТФ. В высоких дозах вызывают разобщение процессов окисления и фосфорилирования (синтез ферментов цепи переноса электронов гормон усиливает больше, чем синтез АТФаз).
- **Ядерные рецепторы.** Работа данной группы рецепторов самая сложная. В покое TR ядра связаны с рецепторным участком ДНК – последовательностью AGGTCA, повторенной 4 раза. При этом, в

отсутствие T_3 рецептор вызывает репрессию транскрипции генов. Как только рецептор активируется T_3 и образуется гетеродимерный комплекс «тиреоидный рецептор – рецептор ретиноевой кислоты» (T_3 -TR/RXR-RA) вблизи этого комплекса к ДНК присоединяется еще один белок – т.н. «проксимальный промотор» (PP). В результате активированный T_3 тиреоидный рецептор вместе с PP-белком иницируют транскрипцию ряда генов:

- ⇒ Генов транспортных АТФаз: Na^+/K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы и др;
- ⇒ Рецепторных генов: β -адренорецепторов, рецепторов к ЛПНП;
- ⇒ Генов лабильных белков клетки: легких цепей миозина, ферментов гликолиза и липолиза.

В настоящее время описано 3 изоформы тиреоидных рецепторов: $\text{TR}\alpha$, $\text{TR}\beta_1$, $\text{TR}\beta_2$ (см. таблицу 2).

Таблица 2. Характеристика тиреоидных рецепторов клеток-мишеней.

Тип	Характеристика
$\text{TR}\alpha$ –	в равной степени активируется T_3 и T_4 (т.е. способен работать и без конверсии T_4 в T_3). Локализуется в митохондриях и мембранах клеток органов-мишеней.
$\text{TR}\beta_1$ –	в 10 раз более чувствителен к T_3 , чем к T_4 (т.е. требует обязательной конверсии T_4 в T_3). Локализуется в ядре органов-мишеней, которые высокочувствительны к действию гормонов щитовидной железы: печень, почки, миокард, скелетные мышцы, легкие и кишечник.
$\text{TR}\beta_2$ –	в 10 раз более чувствителен к T_3 , чем к T_4 . Локализуются в ядре органов-мишеней, которые умеренно чувствительны к действию гормонов щитовидной железы: ткани головного мозга. Отвечают за регуляцию синтеза и секреции ТТГ по принципу обратной связи.

Фармакокинетика. После приема внутрь абсорбция левотироксина составляет $\approx 80\%$ и происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке. Всасывание левотироксина уменьшается при применении высокобелковой диеты. Полагают, это связано с тем, что тирозин пищи конкурирует с левотироксином за белки-переносчики.

В крови левотироксин практически полностью связан с белком, только 0,03-0,08% гормона остаются в свободном состоянии и обеспечивают его биологическую активность. В настоящее время известно 3 белка, которые принимают участие в транспорте левотироксина:

- Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) – самый аффинный в отношении T_4 , связывает гормон в эквимольном количестве. Под влиянием эстрогенов синтез этого белка увеличивается, а под влиянием глюкокортикостероидов – понижается.
- Транстеритин (тироксинсвязывающий преальбумин) – олигомерный белок, состоит из 4 субъединиц. Из них T_4 связывает только одна. Имеет меньшую аффинность к T_4 , чем тироксинсвязывающий глобулин (приблизительно в 100 раз).
- Альбумин – имеет наименьшее сродство к левотироксину. Переносит T_4

только в том случае, когда предыдущие белки-переносчики насыщены.

Помимо белков в транспорте T_4 принимают участие ЛПВП.

Метаболизм T_4 протекает в печени, почках и скелетных мышцах. Предварительно дейодазы удаляют атомы йода из молекул T_4 , а затем он конъюгируется с глюкуроновой кислотой или остатком серной кислоты. Период полуэлиминации T_4 составляет от 6 до 8 дней.

Фармакологические эффекты. Тиреоидные гормоны¹ отвечают за рост и развитие организма, основной обмен, выполнение специфических функций в отдельных органах и тканях.

А. Влияние на рост и развитие организма. В эмбриональном периоде тиреоидные гормоны обеспечивают правильное формирование легких и конечностей, играют критическую роль в развитии нервной системы:

- Активируют гены синтеза ламинина — белка межклеточного матрикса. Ламинин обеспечивает процесс миграции нейронов в определенные поля головного и спинного мозга.
- Обеспечивают синаптогенез (формирование синапсов между отдельными клетками нервной системы).
- Обеспечивают процесс миелинизации нервных волокон.

После рождения ребенка тиреоидные гормоны обеспечивают формирование скелета, энхондральный рост костей (рост кости в длину), развитие и дифференцировку мышечных волокон в скелетных мышцах.

В. Влияние на основной обмен. Тиреоидные гормоны вешиваются во все виды обмена веществ и в термогенез:

- *Обмен липидов.* Под влиянием тиреоидных гормонов увеличивается синтез β_3 -адренорецепторов в жировой ткани, которые активируют периферические липазы и обеспечивают липолиз жиров до глицерина и жирных кислот. За счет влияния на рецепторы митохондрий T_3

стимулирует β -окисление жирных кислот. T_3 ускоряет все фазы метаболизма холестерина и стимулирует его трансформацию в желчные кислоты. Под действием тиреоидных гормонов повышается синтез рецепторов для ЛПНП на поверхности гепатоцитов и увеличивается захват ЛПНП из крови в клетки печени. В конечном итоге, тиреоидные гормоны вызывают снижение массы тела за счет активного липолиза, понижают уровень общего холестерина и холестерина в ЛПНП (антиатерогенный эффект).

- *Обмен углеводов.* Под влиянием тиреоидных гормонов увеличивается синтез ферментов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. Это приводит к повышению уровня глюкозы в крови. В то же самое время под влиянием T_3 облегчается поступление глюкозы в клетку и ее окисление.
- *Обмен белков.* Небольшие (физиологические) дозы тиреоидных гормонов увеличивают синтез т.н. «лабильных белков» и тормозят синтез мукополисахаридов (протеогликанов) в соединительной ткани. Потеря протеогликанов снижает способность соединительной ткани удерживать воду (1 молекула протеогликана имеет гидратную оболочку в 10 раз превосходящую ее размеры) и наблюдается своеобразное «усыхание» — дегидратация тканей на фоне роста мышечной массы. При введении в организм больших (супрафизиологических) доз тиреоидных гормонов наблюдается распад белков вначале лабильного, а затем и стабильного пула.
- *Термогенез.* Под влиянием тиреоидных гормонов повышается основной обмен и увеличивается теплопродукция. В больших дозах тиреоидные гормоны вызывают разобщение фосфорилирования и окисления в результате чего энергия окисления питательных веществ выделяется в виде тепла. Потребление кислорода и продукция тепла под влиянием гормонов щитовидной железы возрастают во всех тканях, за

¹ Здесь и далее под тиреоидными гормонами понимается как тироксин, так и трийодтиронин, поскольку фактически они являются разными молекулами одного гормона.

исключением головного мозга, половых желез, селезенки, тимуса и кожи.

С. Выполнение тканями и органами специфических функций.

- Тиреоидные гормоны усиливают моторную функцию ЖКТ.
- Под влиянием тиреоидных гормонов увеличивается сила сердечных сокращений, почечный кровоток и клубочковая фильтрация (т.к. возрастает число β_1 -адренорецепторов в миокарде и β_2 -адренорецепторов в сосудах почек и повышается их чувствительность к катехоламинам). Это приводит к повышению систолического артериального давления, ЧСС и возрастанию диуреза.
- Увеличивается выделение эритропоэтина почками и стимулируется кроветворение.
- Стимулируется синтез сурфактанта в тканях легких.

Виды терапии левотироксином и показания к ее применению. Существует 2 вида терапии тиреоидными гормонами.

А. Заместительная терапия. Проводится с целью восполнить дефицит тиреоидных гормонов в организме. Показаниями к ее применению являются:

- Гипотиреоидные состояния. Различают врожденный гипотиреоз – кретинизм и приобретенный гипотиреоз – микседему. Причинами микседемы могут быть хирургическое удаление щитовидной железы, ее лучевое поражение или аутоиммунное повреждение ткани железы (зоб Хашимото) – т.н. первичный гипотиреоз, возможен вторичный гипотиреоз, вызванный поражением гипофиза и прекращением синтеза ТТГ.

Лечение кретинизма следует начинать как можно раньше. Доказано, что если лечение начато в первые 2 недели после рождения ребенка, развитие его нервной системы не страдает. Промедление с лечением в течение 5-6 месяцев грозит появлением неустраняемых аномалий функционирования нервной системы у ребенка. Лечение начинают с введения левотироксина в дозе 6-8 мкг/кг веса (25-50 мкг/сут) 1 раз в день. В последующем левотироксин назначают по 100-150 мкг/м².

У взрослых лечение начинают с введения минимальной дозы левотироксина 25 мкг/сут (при наличии патологии сердечно-сосудистой системы – аритмий, ИБС – 12,5 мкг/сут). В последующем каждые 3-4 недели (при патологии сердечно-сосудистой системы каждые 6-8 недель) дозу увеличивают на 12,5-25 мкг до достижения оптимальной компенсации микседемы. Как правило, средние эффективные дозы составляют 125-250 мкг/сут.

При лечении левотироксином следует помнить, что его действие проявляется только через 24-48 ч (это связано с необходимостью насыщения транспортных белков крови и дейодирования в периферических тканях). Однако, вследствие такого же медленного метаболизма и наличия плазменного депо эффект левотироксина сохраняется 2-3 недели после прекращения его применения.

- Лечение микседематозной комы. Микседематозная кома – состояние которое обусловлено резким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Возникает у пациентов с длительно недиагностируемым гипотиреозом. Ключевыми признаками комы являются:

- ⇒ Глубокая гипотермия (температура тела может понижаться до 34°C);
- ⇒ Угнетение дыхания, брадикардия;
- ⇒ Ослабление рефлексов, макроглоссия, сухая шершавая на ощупь кожа;
- ⇒ Отсутствие сознания

Микседематозная кома очень тяжелое состояние, даже при своевременно оказанной помощи летальность составляет ≈60%. Считается, что левотироксин менее подходящее средство для терапии комы, чем лиотиронин (Т₃), но некоторые клиницисты рекомендуют использовать именно его, т.к. он реже вызывает осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Допускается 2 режима введения:

- ⇒ Внутривенное введение нагрузочной дозы 200-300 мкг с последующим введением 100 мкг внутривенно через 12 часов.

⇒ Введение через назогастральный зонд или клизму в дозе 500 мкг.

В. Супрессивная терапия. Основная цель этой терапии заключается в подавлении синтеза ТТГ под влиянием низких доз левотироксина (75-150 мкг/сут) по принципу обратной связи. Показаниями к ее применению является:

- *Эндемический эутиреоидный зоб.* Эндемический зоб обусловлен дефицитом поступления йода в организм с пищей и водой в определенных географических регионах (одним из таких регионов является территория Беларуси). Недостаток йода приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов и по принципу обратной связи в гипофизе начинает вырабатываться большое количество ТТГ, который стимулирует эндокринные клетки щитовидной железы, вызывает рост сосудов и фолликулов. В итоге, размер железы увеличивается и появляется зоб. Малые дозы экзогенного T_4 не влияют значительно на процесс обмена веществ, но достаточны для того, чтобы активировать рецепторы гипофиза и прекратить синтез ТТГ. Поэтому на фоне применения левотироксина рост железы у таких пациентов прекращается. Однако, следует отметить, что супрессивная терапия левотироксином способна замедлить рост зоба, но не влияет на его причину, поэтому такие пациенты все равно нуждаются в заместительной терапии препаратами йода.

- *Лечение узлового эутиреоидного зоба.* Иногда в щитовидной железе появляется группа интенсивно растущих клеток, которая формирует узел. Под влиянием ТТГ этот узел непрерывно растет, т.к. гормон стимулирует клетки и провоцирует их деление. Малые дозы левотироксина подавляют выработку ТТГ и могут остановить рост узла.

В то же самое время, следует учитывать тот факт, что узловой зоб – потенциально предраковое заболевание (малигнизируется в 8-10% случаев) поэтому следует строго учитывать критерии отбора пациентов для консервативного лечения узлового зоба левотироксином:

⇒ Размер узла от 1,0 до 3,0 см в диаметре;

⇒ Клинических и цитологических признаков опухоли щитовидной железы нет;

⇒ Уровень ТТГ более 1,0 мЕД/мл².

Дозы левотироксина для супрессивной терапии подбирают индивидуально, с таким расчетом, чтобы снизить уровень ТТГ до 0,1-0,5 мЕД/мл. Лечение считается эффективным, если за 6 месяцев рост узла составил менее 5 мм. Общая продолжительность лечения должна составлять 6-12 мес с последующим 6 мес перерывом. Если за время перерыва рост узла не возобновляется лечение прекращают, если же узел продолжает расти – цикл лечения повторяют.

- *Профилактика рецидива рака щитовидной железы* после ее резекции по поводу папиллярной карциномы. Папиллярная карцинома – форма рака щитовидной железы, рост которой находится под контролем ТТГ. После резекции щитовидной железы (даже если выполнялась не полная, а субтотальная резекция) уровень тиреоидных гормонов резко снижается и гипофиз начинает вырабатывать повышенные количества ТТГ. Под влиянием избытка ТТГ могут активироваться «дремлющие» клетки карциномы в региональных лимфоузлах и вызвать рецидив рака. В связи с этим, введение левотироксина пациентам после резекции щитовидной железы по поводу папиллярной карциномы не только восполнение дефицита T_3 и T_4 , но и профилактика рецидива рака.

² Последний критерий весьма важен. Он указывает на то, что клетки узла контролируются ТТГ. Иногда у пациентов узел является автономным (аденома щитовидной железы или узловой токсический зоб) – т.е. его клетки вышли из-под контроля ТТГ и синтез тиреоидных гормонов протекает независимо от уровня ТТГ в крови и от их потребности в организме. Поэтому у таких пациентов попытка снизить уровень ТТГ не приведет к прекращению роста узла. Признаком автономного узла является уровень ТТГ менее 0,5 мЕД/мл.

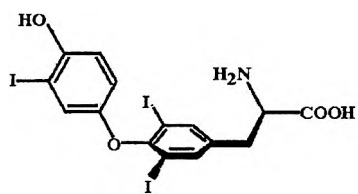
Нежелательные эффекты.

1. У пациентов с ИБС возможно возникновение обострения заболевания – учащение приступов стенокардии, появление мерцательной аритмии. Данный эффект левотироксина связывают с усилением влияния симпатической системы на сердце при его применении.
2. За счет увеличения глюконеогенеза и гликогенолиза возможна провокация сахарного диабета у пациентов со скрытым течением инсулиновой недостаточности.
3. Передозировка левотироксина проявляется классической картиной гипертиреоза в виде сочетания 4 симптомокомплексов:
 - ⇒ Нейрогенного: повышенная возбудимость, бессонница, колебания настроения, мелкий тремор рук;
 - ⇒ Алиментарного: снижение массы тела на фоне повышенного аппетита;
 - ⇒ Кардиального: тахикардия, мерцательная аритмия, повышенный уровень систолического давления при нормальном или сниженном диастолическом давлении.
 - ⇒ Вегетативного: потливость, повышение температуры тела.

Важно отметить, что гипертиреоз вызванный левотироксином никогда не сопровождается экзофтальмом, как гипертиреоз при диффузном токсическом зобе (болезни Грейвса).

Формы выпуска: таблетки по 25, 50 и 100 мкг

Лиотиронин (Liothyronine, Triiodothyronine) Представляет собой полученный синтетическим путем T_3 . По механизму действия



аналогичен левотироксину. Он не требует периферического дейодирования и сразу активирует цитозольные рецепторы клетки-мишени. По своей активности в 3-4 раза превосходит левотироксин.

По своей активности в 3-4 раза превосходит левотироксин.

Фармакологические эффекты лиотиронина качественно полностью аналогичны эффектам левотироксина и отличаются от последних только количественной ха-

рактеристикой. После введения лиотиронина эффект развивается уже через 4-8 часов, но сохраняется всего лишь 1 неделю, в отличие от эффектов левотироксина.

Наиболее значимые отличия лиотиронина и левотироксина связаны с их фармакокинетикой. В таблице 2 представлена сравнительная характеристика фармакокинетических параметров лиотиронина и левотироксина.

Применение и режимы дозирования. Лиотиронин применяют как средство заместительной терапии у лиц моложе 55 лет, не страдающих патологией сердечно-сосудистой системы. Применение его у пожилых пациентов и людей с заболеваниями сердца часто сопряжено с возникновением серьезных нежелательных эффектов, риск которых значительно превышает ожидаемую пользу от применения лиотиронина.

Основным показанием для применения лиотиронина является оказание неотложной помощи при микседематозной коме. Это связано с тем, что после введения лиотиронина эффект развивается более быстро, чем при введении левотироксина. Пациенту с комой вводят лиотиронин внутривенно по 10-25 мкг каждые 8 часов, либо прибегают к внутрижелудочному введению через назогастральный зонд в тех же дозах. Использовать более высокие дозы (>75 мкг/сут) для лечения микседематозной комы не рекомендуется. В настоящее время четко установлено, что при введении более 75 мкг/сут лиотиронина число благоприятных исходов не увеличивается, а смертность достоверно повышается.

Для лечения гипотиреоза при кретинизме и микседеме лиотиронин применяют в дозе 5-10 мкг/сут, разделенной на 2-3 приема. Крайне осторожно (риск развития аритмий!) дозу лиотиронина постепенно увеличивают до оптимальной на 5-10 мкг каждые 2-3 недели. Как правило, поддерживающая доза составляет 50-75 мкг/сут.

Как средство супрессивной терапии при лечении узлового зоба, профилактики рецидивов папиллярной карциномы щитовидной железы лиотиронин практически не используют, т.к. разница между супрессив-

ными и тиреотоксическими дозами лиотиронина настолько мала, что практически невозможно вызвать подавление продукции ТТГ без создания тиреотоксикоза.

Нежелательные эффекты. Лиотиронин вызывает такие же осложнения, как и левотироксин.

Формы выпуска: таблетки по 50 мкг.

Таблица 2. Сравнительная характеристика средств с активностью тиреоидных гормонов

Параметр	Левотироксин	Лиотиронин
Активность	1	3-4
Биодоступность	80%	95%
Влияние белка на абсорбцию	снижает	не влияет
Свободная фракция в крови	0,03-0,08%	0,2-0,5%
Транспортные белки	ТСГ>транстеритин>альбумин	ТСГ
Объем распределения	10 л	40 л
Период полуэлиминации	6-8 сут	1 сут
Латентный период действия	24-48 ч	4-8 ч
Длительность эффекта	2-3 недели	1 неделя
Кратность назначения	1 раз в день	2 раза в день

Тиреотом (Thyreotom) Комбинированный препарат, содержит в каждой таблетке 40 мкг левотироксина и 10 мкг лиотиронина. Такое соотношение гормонов близко к физиологическому их соотношению в тиреоглобулине.

С клинической точки зрения он не имеет преимуществ перед чистыми моногормональными препаратами Т₃ и Т₄. Отличается от них лишь тем, что сочетает в себе быстрое начало действия (латентный период 8 часов) с большой продолжительностью эффекта (≈2-3 недели).

Применяют по тем же показаниям, что и левотироксин. Обычно лечение начинают с ½-1 таблетки в день, после чего дозу увеличивают на ½ таблетки каждый месяц. Поддерживающая эффективная доза составляет от 2 до 6 таблеток в день.

Формы выпуска: официальные таблетки.

Отдельно хотелось бы остановиться на препаратах высушенной щитовидной железы. Наибольшее распространение у нас получил **Тиреоидин (Thyreoidinum)**, который получают из щитовидных желез убойного скота. Он содержит Т₄ и Т₃ в соотношении 2-4,5:1, а также тиреоглобулин и др. белки коллоида. Стандартизацию тиреоидина проводят по содержанию органически связанного йода (от 0,17 до 0,23% в препарате). В большинстве стран мира тиреоидин и подобные ему препараты уже не применяются вследствие 2 причин:

- Невозможно точно стандартизировать содержание тиреоидных гормонов в

разных партиях препарата, поэтому состояние пациента при переходе на новую упаковку препарата может колебаться от субклинического гипотиреоза до гипертиреоза.

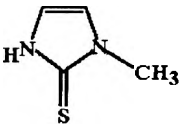
- Антигенные белки коллоида, входящие в состав тиреоидина могут вызвать сенсибилизацию организма к коллоиду собственной железы и спровоцировать развитие аутоиммунного тиреоидита.

Тиреоидин выпускается в таблетках по 50, 100 и 200 мг, а также в виде порошка.

Антитиреоидные средства

Антитиреоидными называют лекарственные средства, которые снижают уровень гормонов щитовидной железы в организме и переводят его состояние из гипотиреоза. Следует помнить, что антитиреоидные средства снижают не только повышенный, но и нормальный уровень тиреоидных гормонов, поэтому их применение без надлежащего контроля может приводить к развитию глубокого гипотиреоза и микседематозной комы.

Тиамазол (Thiamazole, Methimazole, Mercazolil) Относится к производным тиомочевины. *Механизм действия.* Полагают, что тиамазол нарушает процесс органификации йода и конденсации йод-



тирозинов в коллоиде. После введения в организм тиамазол захватывается тканями щитовидной железы и связывается с гемом пероксидазы, стабилизируя его в окислен-

ном состоянии. При этом йодпероксидаза теряет способность восстанавливать йодиды и включать йод в остатки тирозина.

Кроме того, под влиянием тиамазола нарушается объединение монойодтирозинов и дийодтирозинов в молекулы T_3 и T_4 . Этот эффект проявляется в дозах значительно меньших, чем те, что подавляют активность йод-пероксидазы. Таким образом, под влиянием тиамазола синтез новых тиреоидных гормонов прекращается. Однако, выделение гормонов из железы продолжается до тех пор, пока сохраняются запасы ранее синтезированного коллоида. Начало действия тиамазола становится заметным через 1 неделю. Полный тиреостатический эффект развивается через 3-4 недели – за это время истощаются запасы коллоида в железе.

Фармакокинетика. Тиамазол является высоколипофильным веществом, поэтому после введения внутрь всасывается практически полностью. Однако, он быстро подвергается пресистемной элиминации и поэтому биодоступность тиамазола всего 60-80%. В крови тиамазол практически не связывается с белками и хорошо проникает через гистогематические барьеры: гематотиреоидный, гематоплацентарный, гематомаммарный.

Период полуэлиминации тиамазола составляет ≈ 6 часов, однако, он мало влияет на продолжительность фармакологического эффекта тиамазола, действие которого сохраняется до 12-24 часов. Это связано с тем, что тиамазол концентрируется в тканях щитовидной железы и сохраняет активность даже после того, как плазменный пул лекарства будет разрушен.

Фармакологические эффекты. Тиамазол оказывает тиреостатическое действие. Снижает уровень тиреоидных гормонов и переводит пациента с гипертиреозом в эутиреоидное состояние.

Тиамазол оказывает слабое иммуномодулирующее действие – он снижает избыточно повышенную функцию T_H -лимфоцитов и повышает избыточно сниженную функцию T_S -лимфоцитов у больных диффузным токсическим зобом.

Показания к применению и режим дозирования. Тиамазол применяют для

консервативного лечения тиреотоксикоза и возвращения пациента к эутиреоидному состоянию. Синдром тиреотоксикоза возникает, как правило, при следующих состояниях:

- *Диффузный токсический зоб* (болезнь Грейвса) – это аутоиммунное заболевание при котором в организме вырабатываются антитела к рецепторам ТТГ на поверхности щитовидной железы. По своей структуре эти анти тиреоидные антитела напоминают активный центр ТТГ и при связывании с рецепторами железы воздействуют на нее подобно гормону гипофиза – они стимулируют рост фолликулов, синтез и секрецию T_3 и T_4 , увеличение размеров железы. Весьма характерным признаком болезни Грейвса помимо тиреотоксикоза является офтальмопатия. Офтальмопатия связана с тем, что анти тиреоидные антитела влияют на рецепторы, расположенные в ткани глазодвигательных мышц и ретроорбитальной клетчатки (жировая ткань, выстилающая дно глазницы). Под влиянием этих антител начинается синтез гликозаминогликанов и рыхлой соединительной ткани, которые легко удерживают воду и постепенно выталкивают глазное яблоко – появляется пучеглазие, отек и припухлость век.
- *Токсическая аденома щитовидной железы* (узловой токсический зоб). Это заболевание, при котором в тканях железы появляется группа быстрорастущих клеток (узел), которая постоянно вырабатывает T_3 и T_4 и не подчиняется контролю со стороны ТТГ гипофиза. Т.е. не зависимо от того, есть или нет ТТГ клетки узла постоянно секретируют в кровь тиреоидные гормоны. Основное отличие токсической аденомы от болезни Грейвса заключается в том, что при аденоме увеличивается не вся железа, а только какая-либо ее часть. Кроме того, при аденоме щитовидной железы не наблюдается тиреотоксической офтальмопатии.

В настоящее время сформировались четкие критерии назначения тиамазола для консервативного лечения тиреотоксикоза:

Критерии назначения консервативной терапии

- ⇒ Молодой возраст (менее 35 лет);
- ⇒ Увеличение железы небольшое (менее 45 см³ по данным УЗИ);
- ⇒ Тиреотоксикоз умеренный или среднетяжелый.

Ориентировочная доза тиамазола определяется исходя из степени тяжести тиреотоксикоза (см. таблицу 3).

В начале терапии тиамазол применяют 2 раза в день. В последующем, при достижении эутиреоидного состояния (как правило к 10-12 неделе) его дозу понижают на $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ и принимают в один прием в сутки. Если ремиссия сохраняется в течение

Критерии, исключающие консервативное лечение (показания к операции):

- ⇒ Сочетание диффузного зоба с узлами;
- ⇒ Объем железы более 45 см³ (большой зоб);
- ⇒ Загрудинное расположение зоба;
- ⇒ Аллергические реакции на тиреостатики;
- ⇒ Отсутствие эффекта от консервативного лечения более 1 года.

в течение 2-3 дней, то пациента можно перевести на поддерживающую дозу, которая составляет 5-15 мг/сут тиамазола. Курс лечения продолжается 6-12 месяцев, как правило, у 50% пациентов удается при этом достигнуть стойкой ремиссии, которая продолжается при отмене тиамазола от 1 года до 17 лет.

Таблица 3. Степени тяжести тиреотоксикоза и доза антитиреоидных средств.

Критерий	Тиреотоксикоз		
	Легкий	Средний	Тяжелый
ЧСС, уд/мин	80-100	100-120	более 120
Мерцательная аритмия	нет	нет	есть
Похудание, кг	незначительное	менее 10	более 10
САД, мм.рт.ст.	100-129	130-150	более 150
ДАД, мм.рт.ст.	80-84	80-84	менее 80
Трудоспособность	сохранена	снижена	утрачена
Тиамазол, мг/сут	20	30-40	50-60
Пропилтиоурацил, мг/сут	200	300-400	400-600

по Г. Мельниченко, Н. Петровой, 1997

Тиамазол принимают также по специальным показаниям:

- Для подготовки пациентов с диффузным токсическим зобом или узловым зобом к хирургическому лечению. Дело в том, что механическое воздействие на железу в процессе операции может привести к колоссальному выбросу гормонов и вызвать тиреотоксический криз. Поэтому в процессе подготовки к операции пациентам назначают тиамазол в течение 6 недель до операции для достижения эутиреоидного состояния.
- Для оказания неотложной помощи пациенту с тиреотоксическим кризом. Тиамазол не является при этом средством выбора, но может применяться при отсутствии пропилтиоурацила. Вводят тиамазол внутрь по 40-60 мг каждые 8 часов. Если пациент находится в коме можно прибегнуть к ректальному вве-

дению или введению через назогастральный зонд.

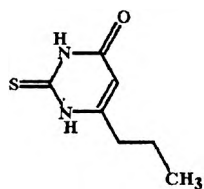
Нежелательные эффекты. Тиамазол вызывает нежелательные реакции у 3-12% пациентов. Наиболее частыми и серьезными являются:

- Кожные высыпания иногда сопровождающиеся лихорадкой, васкулитами, артралгиями, лимфаденопатиями.
- Холестатическая желтуха, гепатит, нефрит.
- Гипотиреоидные состояния (вплоть до комы).
- Зобогенный эффект. При лечении тиамазолом, несмотря на достижение эутиреоидного состояния, объем щитовидной железы продолжает увеличиваться. Это связано с тем, что под влиянием тиамазола в железе прекращается синтез тиреоидных гормонов, и, как следствие снижения их уровня в крови, в гипофизе начинается интен-

сивный синтез и секреция ТТГ. Под влиянием ТТГ происходит рост фолликулов железы, развитие в ней сосудов и соединительной ткани. Для подавления зобогенного эффекта тиамазола после достижения эутиреоза пациенту назначают малые дозы левотироксина. Они не способны вызвать гипертиреоз, но достаточны для подавления синтеза ТТГ в гипофизе. Обычно доза левотироксина составляет 12,5-25 мкг/сут.

- Токсический агранулоцитоз. Под влиянием тиамазола может нарушаться лейкопоз у 1 пациента из каждых 500-1.000. Данное осложнение наиболее часто возникает у пожилых пациентов, принимающих тиамазол в дозе более 40 мг/сут. Агранулоцитоз обратим и при отмене тиамазола кроветворение вновь возобновляется. Тем не менее, несвоевременно диагностированный агранулоцитоз может привести к тяжелым инфекционным осложнениям. При лечении тиамазола рекомендуют контролировать периферическую кровь 1-2 раза в месяц.
- Тиамазол вызывает перекрестную сенсибилизацию к другим тиамидам. Поэтому у пациентов с аллергическими реакциями на тиамазол применение пропилтиоурацила противопоказано.

Формы выпуска: таблетки по 5 мг.



Пропилтиоурацил (Propylthiouracil, Propylcil, PTU) Является производным тиомочевины. По своим свойствам пропилтиоурацил (ПТУ) напо-

минает тиамазол, но, в то же время, имеет и несколько принципиальных отличий.

Механизм действия. Подобно тиамазолу ПТУ блокирует процесс органификации йода, конденсации МИТ и ДИТ. В то же самое время ПТУ нарушает работу дейодаз периферических тканей и предотвращает процесс периферической конверсии T_4 в T_3 . Поэтому ПТУ ослабляет влияние тиреоидных гормонов на клетки-мишени.

Фармакологические эффекты. Подобно тиамазолу ПТУ оказывает тиреостатический эффект, однако, он не влияет на иммунный статус и лишен иммуномодулирующего действия, которым обладает тиамазол.

Кардинальные отличия ПТУ от тиамазола заключаются в особенностях его фармакокинетики. ПТУ подобно тиамазолу хорошо всасывается и подвергается пресистемной элиминации. Однако, в отличие от тиамазола он интенсивно связывается с белками плазмы крови и поэтому плохо проникает через гематоплацентарный и гематомаммарный барьеры.

ПТУ имеет очень короткий период полуэлиминации (1,0-1,5 часа) и его эффект сохраняется в течение 7-8 часов после введения.

Применение и режим дозирования. Пропилтиоурацил применяют для лечения тиреотоксических состояний подобно тиамазолу. С фармакологической точки зрения нет определенных преимуществ у одного из этих лекарств перед другим. Однако, в силу исторически сложившихся традиций немецкая терапевтическая школа широко применяет именно пропилтиоурацил, тогда как англо-саксонская – тиамазол.

Таблица 4. Сравнительная характеристика производных тиомочевины (тиоамидов).

Параметр	Пропилтиоурацил	Тиамазол
Активность	1	3-5
Нарушение периферической конверсии T_4 в T_3	вызывает	не вызывает
Иммуномодулирующее действие	не оказывает	оказывает
Связывание с белками плазмы	≈75%	следы
Объем распределения	20 л	40 л
Период полуэлиминации	1,0-1,5 ч	4-6 ч
Проникновение через плаценту	плохо	хорошо
Длительность действия	4-8 ч	12-24 ч

При лечении ПТУ лекарство принимают 2-3 раза в сутки как в начале терапии, так и после достижения эутиреоза. Величину дозы ПТУ определяют исходя из степени тяжести тиреотоксикоза (см. таблицу 3). Отдаленные результаты терапии ПТУ таковы же, как при лечении тиамазолом, однако, частота рецидивов может быть незначительно выше. Полагают, что это может быть связано с отсутствием у ПТУ иммуномодулирующей активности, которая усиливает терапевтическое действие тиамазола.

ПТУ считается средством выбора при консервативной терапии тиреотоксикоза у беременных. Поскольку тиамазол легко проникает через гематоплацентарный барьер его применение во время беременности может привести к внутриутробному повреждению щитовидной железы плода и развитию врожденного гипотиреоза. Вследствие высокого связывания с белками крови, ПТУ плохо проникает через плаценту и в молоко матери и поэтому относительно безопасен для применения у беременных.

Тиреотоксический криз. Благодаря способности блокировать периферическую конверсию тироксина ПТУ считается средством выбора для проведения тиреостатической терапии во время криза. Его следует предпочесть введению тиамазола. Обычно ПТУ вводят внутрь (или внутривенно, ректально если пациент находится без сознания). Нагрузочная доза составляет 600-800 мг, после чего лекарство вводят по 200-400 мг каждые 4 часа.

Нежелательные эффекты. Для ПТУ характерны те же нежелательные эффекты, что и при использовании тиамазола.

Формы выпуска: таблетки по 50 мг.

Калия перхлорат (Potassium perchlorate) Некоторые моновалентные ионы, гидратная форма которых по своему диаметру подобна гидратной форме иодида, могут связывать активные центры транспортеров щитовидной железы и нарушать транспорт йода из крови в эпителий железы. Недостаток йода в ткани железы влечет за собой снижение синтеза T_4 и T_3 .

Йодный транспортер блокируют нитраты (NO_3^-), тиоцианаты (SCN^-) и перхлораты (ClO_4^-), причем активность перхлоратов самая высокая: $NO_3^- : SCN^- : ClO_4^- = 1 : 30 : 300$.

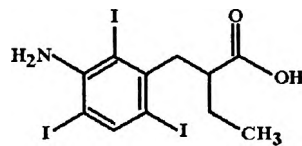
Ранее ингибиторы транспорта иодидов в железу широко применялись в клинической практике при лечении гипертиреоза. В настоящее время, в связи с серьезными нежелательными эффектами, которые они вызывают, эти средства практически не используются:

- Нитраты – вследствие слабого действия требуют введения высоких доз, которые сопровождаются резким падением артериального давления, метгемоглобинемией.
- Тиоцианаты – оказывают нефро-, нейро- и гепатотоксическое действие.
- Перхлораты – часто вызывают тяжелые необратимые апластическую анемию и агранулоцитоз. Наиболее часто анемия развивается при использовании высоких доз (более 2,0-3,0 г/сут).

Однако, следует отметить, что в последние несколько лет интерес к применению перхлоратов возобновился. Низкие дозы перхлората калия (750 мг/сут) рекомендуют принимать для лечения гипертиреоза, обусловленного приемом йодсодержащего антиаритмического средства амиодарона.

Формы выпуска: таблетки по 250 мг.

Йопановая кислота (Iopanoic acid, Telepaque) Рентгенконтрастное средство, содержит 333 мг элементарного йода в 1 таблетке.



Механизм действия. Полагают, что йопановая кислота подавляет актив-

ность дейодаз периферических тканей и нарушает тем самым конверсию T_4 в T_3 . Кроме того, возможно за счет высвобождения йода из молекул йопановой кислоты, подавляется секреция тиреоидных гормонов щитовидной железой.

Фармакологические эффекты.

1. Подавляет конверсию T_4 в T_3 в тканях печени, почек, гипофиза и нервной системы в результате чего, ослабляется воздействие T_3 на рецепторы этих тканей. Интересно, что в отличие от дру-

гих иодидов йопановая кислота не нарушает захват йода щитовидной железой и поэтому может применяться на фоне лечения радиоактивным йодом.

2. Задерживает рентгеновское излучение и обеспечивает контрастирование мягких тканей.

Применение и режимы дозирования.

- Лечение гипертиреоидных состояний. Йопановую кислоту применяют, как правило, в двух случаях – при непереносимости тиаамидов, либо как вспомогательное средство при лечении тиреотоксического криза. Принимают внутрь по 500-1000 мг/сут.
- Проведение рентгенконтрастной холеграфии. Назначают внутрь по 1500-3000 мг на ночь. Снимки выполняют через 12-14 часов до и после назначения желчегонных средств. Йопановая кислота из ЖКТ всасывается и с током крови поступает в печень, после чего выделяется в желчь. Снимок до назначения желчегонных позволяет оценить как концентрируется йопановая кислота в желчных путях, а снимок после применения желчегонных – позволяет дать оценку процессу освобождения желчного пузыря от желчи, выявить наличие стриктур или камней в желчных путях.

Нежелательные эффекты. Неприятный вкус во рту, тошнота, иногда рвота и понос. Возможно развитие псевдоаллергических реакций, обусловленных выбросом гистамина из тучных клеток.

Формы выпуска: таблетки по 500 мг.

Радиоактивный йод Йод имеет стабильный изотоп ^{127}I , а также 4 радиоактивных изотопа:

- ^{131}I – период полураспада 8 дней;
- ^{123}I – период полураспада 13 часов;
- ^{125}I – период полураспада 60 дней;
- ^{132}I – период полураспада 2 часа.

С терапевтическими целями чаще всего используют ^{131}I , излучение которого на 90% представлено β -частицами и на 10% γ -лучами. При введении в организм ^{131}I быстро проникает в ткань железы и аккумуляруется в фолликулах. Поскольку проникающая способность β -частиц всего 0,5-2 мм, то под их влиянием происходит

повреждение исключительно тканей железы, окружающие железу клетки (например, паращитовидные железы) остаются неповрежденными.

β -частицы вызывают пикноз ядер и некроз клеток фолликулов щитовидной железы с последующим замещением ее ткани фиброзным рубцом. В результате количество железистых клеток уменьшается и синтез гормонов ослабевает. Эффект радиоактивного йода развивается медленно и проявляется лишь через 1 месяц после введения, достигая максимума к 3-му месяцу.

Применение и режим дозирования:

- Лечение гипертиреоидных состояний (диффузный токсический зоб и аденома щитовидной железы). Радиотерапия гипертиреоза широко распространена в США. У нас ее применяют значительно реже. Показаниями являются, как правило, возраст пациента старше 35 лет, либо сочетание гипертиреоза с тяжелой формой ИБС или хронической сердечной недостаточности. Оптимальные дозы радиоактивного йода определяют исходя из размеров щитовидной железы (по данным УЗИ) и скорости поглощения йода (по данным введения тестовой дозы). Эффективные дозы йода составляют 80-150 мКи/г железы (4-15 мКи всего) внутрь. На следующие сутки рекомендуется назначить солевое слабительное для очищения кишечника и снижения риска повреждающего воздействия оставшегося в кишечнике йода на клетки ЖКТ.
- Лечение метастазирующей карциномы щитовидной железы. Данный метод применяют в основном для высокодифференцированных форм рака – фолликулярной карциномы щитовидной железы. Эффективность лечения повышается, если введение йода сочетать с назначением ТТГ. Как правило эрадикационная доза составляет 30-150 мКи.

Нежелательные эффекты.

- Возможно развитие острых реакций на йод у лиц с гиперчувствительностью.
- Развитие лейкоза и рака колоректальной зоны. В последнее время четко по-

казано, что лечение радиоактивным йодом не повышает риск развития этих состояний.

- Развитие гипотиреоза. В первый год после проведенного лечения гипотиреоз развивается у 6-15% пациентов, а в последующем еще у 2-3% пациентов ежегодно. Тем не менее, это весьма хороший показатель, т.к., например, при хирургическом лечении тиреотоксикоза (субтотальной субкапсулярной тиреоидэктомии) гипотиреоз развивается у 50% пациентов. Именно высокая частота неудачных исходов: 50% рецидивов заболевания при лечении тиреоидными препаратами и 50% развития гипотиреоза при хирургическом лечении позволила органам здравоохранения США рекомендовать радиоiodотерапию для лечения гипертиреоза.
- Радиоiodотерапия противопоказана при беременности, т.к. ^{131}I может захватываться железой плода и приводить к ее внутриутробному повреждению.

Формы выпуска: Йодотоп (Iodotop) капсулы.

Препараты иодидов

Йодиды применяются для лечения патологии щитовидной железы с 1920 г. Это одно из старейших средств консервативной терапии заболеваний щитовидной железы. На протяжении 20 лет они являлись единственным средством нехирургического лечения тиреотоксикоза. В настоящее время они редко используются как средства монотерапии.

Механизм действия. Несмотря на то, что в малых дозах иодиды способны стимулировать функцию щитовидной железы, в больших дозах они оказывают тиреостатическое действие. Тиреостатическое действие связано с перегрузкой клеток щитовидной железы йодом, при которой его концентрация внутри клетки превышает внеклеточную более чем в 1.000 раз. Считается, что тиреостатическое действие йода обусловлено:

- нарушением транспорта иодидов в клетки щитовидной железы;
- нарушением конденсации МИТ и ДИТ, а также органификации йода (эффект Wolff-Chaikoff);

- нарушением протеолиза тиреоглобулина и высвобождения T_4 и T_3 из ткани железы (фактически, иодиды – единственные средства, которые первично снижают секрецию тиреоидных гормонов железой);
- подавлением реакции железы на ТТГ (полагают, что иодиды нарушают работу цАМФ и в результате сигнал от рецепторов ТТГ не передается на эффекторные системы).

Фармакологические эффекты.

1. В малых дозах (менее 1,5 мг/сут) иодиды стимулируют синтез гормонов щитовидной железой, особенно у пациентов с гипо- и эутиреоидными состояниями.
2. В дозах более 6 мг/сут проявляется тиреостатический эффект. Начало действия отмечается в течение 1-2 суток. К 5-7 суткам эффект достигает максимума: снижается секреция и синтез тиреоидных гормонов, уменьшается васкуляризация железы, ее размеры. Ткани железы становятся менее чувствительны к механическим воздействиям.

К сожалению, тиреостатический эффект непродолжителен. Ко 2-8 неделе наблюдается феномен «отказа щитовидной железы», когда ее ткань перестает отвечать на терапию высокими дозами йода и гипертиреоидное состояние возникает вновь, часто в более тяжелой форме. Причина ускользания железы из-под действия иодидов неясна. Полагают, это связано с тем, что в клетках железы прекращается синтез йодных транспортеров и транспорт йода в клетку останавливается. В итоге, концентрационный градиент иодидов внутри и вне клетки снижается и синтез гормонов возобновляется.

Следует помнить, что препараты иодидов снижают скорость поглощения щитовидной железой радиоактивного йода, поэтому их используют иногда профилактически для защиты ткани железы от радиационного повреждения. Так, например, в Польше сразу после аварии на Чернобыльской АЭС была организована йодная профилактика среди населения для защиты от изотопов радиоактивного йода, выброс которого произошел в атмосферу. К сожа-

лению, на территории СССР такая профилактика не была организована вообще, либо проводилась несколько недель спустя после аварии, когда большая часть радиоактивного изотопа уже успела поглотиться железой. Результатом такого разного подхода в 1986 году к проведению радиозащитной терапии является резкое увеличение случаев радиационно-индуцированного рака щитовидной желе-

зы в настоящее время на территории СНГ по сравнению с Польшей.

Применение:

А. Малые дозы. Применяют для восполнения дефицита йода при лечении эндемического зоба. Восполнение йодного дефицита должно строго соответствовать суточным нормам потребления йода. В 1996 г. ВОЗ утвердила нормы потребления йода (таблица 5.), действующие и в настоящее время.

Таблица 5. Суточная потребность в йодах и ее восполнение современными средствами

Группа пациентов	Суточная потребность, мкг	Калия иодид 100 мкг	«Антиструмин»
Грудные дети	50	½ таблетки	1/20 таблетки
Дети 2-6 лет	90	1 таблетка	1/10 таблетки
Дети 7-12 лет	120	1 таблетка	1/10 таблетки
Взрослые	150	1½ таблетки	3/20 таблетки
Беременные	200	2 таблетки	1/5 таблетки

Для лечения чаще всего применяют препараты иодида калия. В настоящее время таблетированные препараты содержат 100 или 200 мкг иодида калия. Ранее с целью восполнения йодного дефицита принимали таблетки «Антиструмин», которые содержали 1000 мкг иодида калия, поэтому их следовало принимать 1 раз в неделю, либо делить таблетку на 5-10 частей. Оба способа применения были нерациональны: в первом случае пациент часто пропускал прием лекарства и вводимые дозы были близки к супрессивным, а во втором случае – технически трудно было провести деление таблеток.

Терапию препаратами иодидов продолжают в течение 6 месяцев, после чего проводят повторное обследование пациента. Если улучшения не отмечается, то его переводят на лечение тиреоидными гормонами.

В. Большие дозы. Применяют для получения быстрого, но кратковременного тиреостатического эффекта при следующих ситуациях:

- Предоперационная подготовка пациентов к хирургическому лечению диффузного токсического зоба или токсической аденомы щитовидной железы. Назначением йодидов хирурги добиваются уменьшения васкуляризации железы, снижения ее чувствительности к механическим воздействиям. Т.е. такое

лечение обеспечивает снижение риска кровотечения во время операции, развития тиреотоксического криза, вследствие выброса гормонов из травмированной железы. Обычно применяют раствор Люголя, который назначают за 7-10 дней до операции по 5 капель 2-3 раза в день.

- Оказание неотложной помощи при тиреотоксическом кризе. Вводят внутривенно 10% раствор иодида натрия по 10 мл каждые 8 часов, либо раствор Люголя по 8-10 капель каждые 6 часов внутрь.

Нежелательные эффекты.

1. Острые реакции – возникают через несколько минут после введения иодидов и связаны с индивидуальной непереносимостью йода. Проявляются отеком губ, век, гортани (вплоть до асфиксии). В тяжелых случаях возможно повышение температуры, лимфаденопатия, увеличение уровня эозинофилов в крови, тромбоцитопеническая пурпура.
2. Хроническая передозировка йода (йодизм). Первыми симптомами йодизма являются появление неприятного металлического вкуса во рту, жжения в горле и во рту, повышенной чувствительности зубов и десен к перепадам температур. Отмечается повышенное слюноотделение. Затем появляются признаки, напоминающие простудное заболевание: чихание, кашель с выде-

- лением слизистой мокроты, конъюнктивит и припухлость век. Весьма характерным является отек, увеличение и болезненность околоушных и подчелюстных слюнных желез. Наблюдаются кожные поражения в виде себореи, аспе и различных сыпей. Со стороны ЖКТ часто отмечается развитие диареи.
3. Иодиды нельзя применять у беременных, т.к. они проникают через гематоплацентарный барьер и могут вызвать развитие зоба у ребенка.

Формы выпуска: **Калия иодид (Potassium iodide, Jodid, Iodomarin)** таблетки по 100 и 200 мкг;

Таблетки «Антиструмин» (Tabulettam «Antistruminum») содержат 1 мг иодида калия;

Раствор Люголя (Solutio Lugoli) раствор, содержащий 5% йода и 10% иодида калия (1 мл содержит 130 мг элементарного йода, 1 капля – 6,5 мг);

Натрия иодид (Natrii iodidum) порошок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Рук-во для врачей. 2-е изд. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 539 с.
2. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2003. – 784 с.
3. Борян Р.Г. Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. – М.: МИА, 2000. – 422 с.
4. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Пер с англ. – М.: Медицина, 2000. – 514 с.
5. Калинин А.П., Лукьянчиков В.С., Королевская Л.И. Щитовидная железа: физиология, классификация тиреоидных болезней, методы диагностики // *Materia Medica*. – 2001, №2 (30). – С. 3-11.
6. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Пер с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диалект, 1998. – Т.1 – 612 с., Т.2 – 670 с.
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Учебник. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
8. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы / Пер. с англ. – М.–

СПб.: Бином – Невский Диалект, 2001. – 336 с.

9. Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии / Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
10. МакДермотт М. Секреты эндокринологии. 2-е изд., исправ. и дополн. / Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диалект, 2001. – 464 с.
11. Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармакология. Учебник для студентов педиатрических факультетов медицинских институтов. – СПб.: Сотис, 1994. – 455 с.
12. Мельниченко Г.А., Петрова Н.Д. Современные подходы к лечению синдрома тиреотоксикоза // *Проблемы эндокринологии*. – 1997, № 6. – С. 60-65.
13. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Рук-во для врачей. – СПб.: Фолиант, 2001. – 736 с.
14. Нил М.Дж. Наглядная фармакология. Пер с англ. / Под ред. М.А. Демидовой. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 104 с.
15. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. руководство. Т. 2. Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек. – Мн.: Выш. шк., Белмедкнига, 1996. – 608 с.
16. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 10. – М.: ООО «РЛС-2003», 2003. – 1438 с.
17. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармакология и фармакотерапия: в 2-х т. Пер с англ. – М.: Медицина, 1986. – Т.1 – 528 с., Т.2 – 432 с.
18. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2003. – 1488 с.
19. Фармакотерапия. Клиническая фармакология. Пер с нем. / Под ред. Г. Фюльграффа, Д. Пальма. – Мн.: Беларусь, 1996. – 689 с.
20. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. – 728 с.
21. Эндокринология. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
22. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. / Ed. J.G.

- Hardman, L.E. Limbird. – McGraw-Hill, 2001. – 2148 p.
23. Integrated Pharmacology. 2nd ed. / C. Page, M. Curtis, M Sutter et al. – Mosby International Ltd., 2002. – 671 p.
 24. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2nd ed. – J.B. Lippincott Co – Williams & Wilkins, 2000. – 514 p.
 25. Pharmacology. Lippincott's Review Series / Ed. C. Paradiso. – J.B. Lippincott Co, 1998. – 636 p.
 26. Stoelting R.K. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 2nd ed. – J.B. Lippincott Co, 1991. – 872 p.
 27. Tripathi K.D. Essentials of Medical Pharmacology. 3rd ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 1995. – 846 p.
 28. Zubay G. Biochemistry: 3rd ed. – Wm. C. Brown Publishers, 1993. – 1024 p.

SUMMARY

D. Razdzestvensky

DRUGS OF THYROID HORMONES AND ANTITHYROID REMEDIES

The current data about mechanisms of action, pharmacological properties, potential therapeutic uses, adverse effects of thyroid hormones preparations and antithyroid agents are presented in the lecture.